

Langen, den 23.12.2020

## MITTEILUNG

### EMPFEHLUNG ZUR CORONAIMPFUNG FÜR ALLERGIKERINNEN UND ALLERGIKER

Medienberichten zufolge wurden im Vereinigten Königreich (UK) zwei Fälle zu schwerwiegenden, mutmaßlich allergischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der seit dem 08.12.2020 in Großbritannien durchgeführten Impfkampagne mit dem RNA-basierten Impfstoff BNT162b2 der Firma BioNTech/Pfizer beobachtet. Zu diesen Meldungen hat die britische Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) vom 09.12.2020 bereits Stellung genommen [1]: „Personen, bei denen in der Vergangenheit eine Anaphylaxie gegen einen Impfstoff, ein Medikament oder ein Lebensmittel aufgetreten ist, sollten den Impfstoff von Pfizer/BioNTech nicht erhalten. Eine zweite Dosis sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen nach Verabreichung der ersten Dosis dieses Impfstoffs eine Anaphylaxie aufgetreten ist.“

Die Allergologie- und Pharmakovigilanzexpertinnen und -experten des Paul-Ehrlich-Instituts haben die zur Verfügung stehende Datenlage aus klinischen Studien und europäischem Spontanmelderegister zu möglichen Empfehlungen für Allergikerinnen und Allergiker bezüglich der Impfungen zum Schutz gegen COVID-19 gesichtet.

#### 1. Datenlage aus klinischen Studien mit Impfstoff BNT162b2

Aus dem öffentlich zugänglichen MHRA Public Assessment Report - Authorisation for Temporary Supply COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 (BNT162b2 RNA) concentrate for solution for injection (Stand 11.12.2020) [2] geht hervor, dass in Phase 2/3-Studien mit dem Impfstoff BNT162b2, in denen 21.621 Personen den Impfstoff (Verum) und 21.631 Personen Placebo erhielten, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen generell bei 111 Personen (0,5 Prozent) der Placebogruppe und bei 126 Personen (0,6 Prozent) in der Verumgruppe auftraten,



wovon bei vier Reaktionen in der Verumgruppe ein Bezug zum Impfstoff von den Prüferinnen und -ärzten gesehen wurde (versus 0 in der Placebogruppe). In der organspezifischen Betrachtung (System Organ Class, SOC) aller unerwünschten Nebenwirkungen mit n=5.770 (26,7 Prozent) in der Verumgruppe und n=2638 (12,2 Prozent) in der Placebogruppe sind 26 (0,1 Prozent) unerwünschte Reaktionen des SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ in der Verumgruppe im Vergleich zu 22 (0,1 Prozent) in der Placebogruppe dokumentiert.

Innerhalb der SOC-Klasse „Erkrankungen des Immunsystems“ berichteten sechs Teilnehmerinnen und Teilnehmer über Arzneimittelüberempfindlichkeit nach BNT162b2 im Vergleich zu einem nach Placebo. Eine teilnehmende Person berichtete über eine Arzneimittelüberempfindlichkeit und Urtikaria am Tag der ersten Dosis von BNT162b2; beide Ereignisse waren von mittlerem Schweregrad und dauerten einen Tag. Ein weiterer Teilnehmer meldete 23 Tage nach Dosis 1 von BNT162b2 ein Überempfindlichkeitsereignis gegen das Arzneimittel. Die anderen fünf Ereignisse wurden von den Prüferinnen und -ärzten als Reaktionen auf andere Arzneimittel dokumentiert. Fünf Teilnehmer berichteten über Immunreaktionen nach BNT162b2 im Vergleich zu keinem nach Placebo; alle waren mit anderen systemischen Reaktionen verbunden und keines mit Ereignissen, die auf eine Überempfindlichkeit hinweisen würden.

Unmittelbare unerwünschte Wirkungen (innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichung) wurden nach Dosis 1 von 101 (0,5 Prozent) Teilnehmern nach BNT162b2 gegenüber 77 (0,4 Prozent) nach Placebo berichtet. Unmittelbare unerwünschte Wirkungen wurden nach Dosis 2 von 57 (0,3 Prozent) Teilnehmern nach BNT162b2 vs. 46 (0,2 Prozent) nach Placebo gemeldet. Das vorherrschende unmittelbare Ereignis waren Schmerzen an der Injektionsstelle. Keine Studienteilnehmerin bzw. -teilnehmer berichtete über eine unmittelbare allergische Reaktion nach einer der beiden Dosen von BNT162b2.

Bei den o.g. Studien waren Probandinnen und Probanden mit einer Vorgeschichte einer schweren unerwünschten Reaktion im Zusammenhang mit einem Impfstoff und/oder einer schweren allergischen Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf eine Komponente der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen.

Aus dem Bewertungsbericht geht hervor, dass nach der Zulassung eine weitere Überwachung bezüglich Überempfindlichkeitsereignissen erfolgen soll.

## **Fazit**

Da bei den oben genannten Studien Probandinnen und Probanden mit einer Vorgeschichte einer schweren unerwünschten Reaktion im Zusammenhang mit einem Impfstoff und/oder einer schweren allergischen Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf eine Komponente der Studienmedikation(en) von der Studie ausgeschlossen waren, liegen für diese Personengruppe keine klinischen Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit des Impfstoffs vor.

Personen mit nicht-schweren allergischen Reaktionen auf andere Impfstoffe oder Personen mit einer allergischen Reaktion, gleich welchen Schweregrades, auf Medikamente, Nahrungsmittel oder Umweltallergien waren von der Studienteilnahme nicht explizit ausgeschlossen. Hinweise aus dem vorliegenden Bewertungsbericht, dass dieser Personenkreis ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen hätte, ergeben sich nicht. Eine gezielte Subgruppenanalyse von behandelten Personen mit allergischen Grunderkrankungen geht aus dem oben genannten öffentlichen Bericht vom 11.12.2020 (noch) nicht hervor. Die Veröffentlichung der zwischenzeitlich durchgeführten Subgruppenanalyse durch den Hersteller wird zeitnah erwartet.

## **2. Informationen aus dem europäischen Spontanmelderegister: Hinweise zur Risikoerfassung und -bewertung**

Die Allergologie- und Pharmakovigilanzexpertinnen und -experten des Paul-Ehrlich-Instituts haben die oben genannten und weitere seither im europäischen Spontanmelderegister gemeldeten Fälle gesichtet. Bei der bisherigen Spontanerfassung von unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Impfung zum Schutz vor COVID-19 mit dem Impfstoff BNT162b2 fehlen häufig wichtige fallbezogene Informationen, die erforderlich sind, um Risikofaktoren und Risikogruppen einzuengen:

- Angabe der konkret aufgetretenen allergischen Symptome und Kriterien der Falldefinition für anaphylaktische Reaktionen,
- Angabe der Latenz zwischen Verabreichung des Impfstoffs und Auftreten der Symptome,
- Angabe, welche Allergien und welche Allergieauslöser konkret in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten bekannt sind,
- Angaben zu bestehenden Vorerkrankungen der Betroffenen (insbesondere Mastozytose, Mastzellaktivierungssyndrom, basal erhöhte Tryptasewerte oder Urtikaria),
- Angaben zu Begleitmedikation,
- Angaben zu erfolgten differentialdiagnostischen Untersuchungen, insbesondere zu Ergebnissen von Blutuntersuchungen (z.B. Tryptasebestimmung in zeitlichem Zusammenhang mit dem Ereignis),
- Die Information zur genauen Anzahl der insgesamt verabreichten Impfdosen, die für eine Häufigkeitsabschätzung der Überempfindlichkeitsreaktionen wesentlich ist.

## Fazit

Die derzeitige auf den erfassten Fällen basierende Datenlage ist nicht ausreichend, um eine konklusive allergologische Risiko-Bewertung zuzulassen. In Ergänzung zu dem abgestimmten Aufklärungsbogen<sup>1</sup>, der in den Impfzentren verwendet wird, ist eine strukturierte, Fragebogen-assistierte Nacherfassung zu gemeldeten Fällen des Spontanmelderegisters bezüglich dieser beurteilungsrelevanten Informationen vorgesehen.

## 3. Mögliche Auslöser und Pathophysiologie

Sofern die gemeldeten schwerwiegenden Reaktionen tatsächlich mit dem Impfstoff in Zusammenhang stehen sollten, kommt entweder der Wirkstoff selbst (inklusive seiner Reaktions-/Abbauprodukte) in Frage oder ein Hilfsstoff.

---

<sup>1</sup> <https://www.zusammengegegencorona.de/impfen/wo-kann-man-sich-impfen-lassen/>

Der Stopfen der Durchstechflaschen des Impfstoffs BNT162b2 der Firma Biontech/Pfizer besteht nach Herstellerangaben nicht aus Naturgummi-Latex, sodass verschleppte Latexspuren als Auslöser einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion auf Latex in Zusammenhang mit der Impfstoffverabreichung unwahrscheinlich erscheinen. Neben dem Wirkstoff sind nach publizierten Herstellerangaben als Hilfsstoffe enthalten:

- ALC-0315 = (4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis (Hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat),
- ALC-0159 = 2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid,
- 2-Distearoyl-sn-glycero-3 phosphocholin,
- Cholesterol,
- Kaliumchlorid,
- Kaliumdihydrogenphosphat,
- Natriumchlorid,
- Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat,
- Saccharose,
- Wasser für Injektionen,

Ein Adjuvans ist nicht enthalten, ebenso wenig ein Konservierungsstoff oder Hühnereiweiß.

Die vier erstgenannten Lipide bilden die Lipidnanopartikel (LNP) im Impfstoff BNT162b2, die die mRNA einschließen. Es handelt sich um zwei strukturelle Lipide (2-Distearoyl-sn-glycero-3 phosphocholin, Cholesterol) und zwei funktionelle Lipide (ALC-0315, ALC-0159). Eines davon (ALC-0159) ist PEGyliert, d.h., es enthält ein Polyethylenglykol(PEG)-Polymer mit einem Molgewicht von etwa 2000g/mol (PEG 2000). Das entspricht einer mittleren Größe im Vergleich zu den PEG-Längen, die in einer Vielzahl von Kosmetika und Medikamenten als Zusatzstoff oder zur PEGylierung von Arzneistoffen eingesetzt werden (von 300 bis etwa 40.000 g/mol).

Die Lipidnanopartikel ähneln den bereits seit vielen Jahren pharmazeutisch eingesetzten Liposomen, die als Träger für Arzneistoffe dienen. Einige der zugelassenen Liposomen/LNP haltigen Arzneimittel enthalten ebenfalls ein

PEGyliertes Lipid (z.B. in Caelyx pegylated liposomal® oder Onpattro®). Die PEG-Ketten an der Oberfläche bilden eine Hydrathülle um das Liposom/LNP. Das erhöht die Stabilität und verhindert eine Opsonisierung, d.h. den Mechanismus, durch den die Oberfläche von in den Körper eingedrungenen Fremdzellen (z. B. Bakterien, Viren) mit Antikörpern und Faktoren des Komplementsystems bedeckt wird. Damit wird die Stabilität und Halbwertszeit der Lipidpartikel erhöht.

Mögliche pseudoallergische (nicht-IgE-vermittelte) Reaktionen (sog. CARPA, complement activation-related pseudoallergy) wurden im Zusammenhang mit Liposomen beschrieben [3, 4]: Sie werden zum Teil auf das Binden von präexistierenden Anti-PEG-IgM an die Liposomen mit nachfolgender Komplementaktivierung zurückgeführt. Als klinische Symptome dieser nicht IgE-medierten Hypersensitivität wurden Dyspnoe, Tachypnoe, Hypo- und Hypertension kurz nach der intravenösen Verabreichung anderer Liposomenhaltiger Medikamente beschrieben.

Unabhängig von der PEGylierung haben Liposomen das Potenzial, auch unspezifisch Komplement zu aktivieren (in Abhängigkeit ihrer verschiedenen Oberflächenstrukturen und Ladung) [3].

Eine mögliche Sensibilisierung auf PEG durch vorige Anwendung von Kosmetika oder Medikamenten, die PEG enthalten, ist denkbar. Über die Prävalenz von Anti-PEG-Antikörpern in der Bevölkerung ist wenig bekannt, zum Teil berichten Autoren über hohe Anteile in bestimmten Gruppen [4].

Auch werden Hinweise auf eine mögliche Bedeutung von IgE bei der Auslösung von PEG-induzierter Hypersensitivität diskutiert [5]. Allergische Reaktionen nach Verwendung von PEG als Hilfsstoff in einer Vielzahl von Produkten sind beschrieben, es wird auch als „verstecktes“ Allergen bezeichnet [5, 6].

## Fazit

Zusammenfassend kommen als auslösende Agenzien für Hypersensitivitätsreaktionen die im Impfstoff enthaltenen Lipidnanopartikel, und besonders das darin enthaltene PEG, in Betracht. Pathomechanistisch könnten

potenziell präexistierende Anti-PEG-IgM und/oder -IgG (theoretisch denkbar auch IgE) bei Impfungen vorhanden sein (Sensibilisierung z.B. über Kosmetika) [4, 7], oder selbst durch die erste Impfung erzeugt werden. Oder die Hypersensitivitäts-Reaktion ist unspezifisch (nicht-Immunglobulin vermitteln) ausgelöst wie oben beschrieben durch Lipidpartikel. Prädiktive Testverfahren, die das Eintreten einer (pseudo)allergischen Unverträglichkeitsreaktion bei einer COVID-19-Impfung wahrscheinlich machen oder ausschließen könnten, stehen nicht zur Verfügung.

Diese nicht-IgE-vermittelten Unverträglichkeitsreaktionen können mit einer klinisch schweren (anaphylaktoiden) Symptomatik manifest werden und treten in der Regel rasch nach Verabreichung auf. Personelle, räumliche und technische Ausstattung zur Notfall-Behandlung in Impfzentren ist daher empfehlenswert.

Basierend auf den derzeit (Stand: 23.12.2020) vorliegenden Daten ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts ein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen für Personen mit bekannten Erkrankungen aus dem atopisch-allergischen Formenkreis bei Impfung mit BNT162b2 nicht abzuleiten.

In der EU besteht (im Gegensatz zu Großbritannien) keine Kontraindikation für Allergikerinnen und Allergiker bzw. Menschen mit Anaphylaxien in der Vorgeschichte. Eine vorbekannte Allergie auf darin enthaltene Inhaltsstoffe (z.B. PEG) stellt jedoch eine Kontraindikation dar, wie auch eine Reaktion auf die erste Dosis des COVID-19-Impfstoffs, die eine Kontraindikation für die Verabreichung der zweiten Dosis darstellt. Eine mindestens 15-minütige Nachbeobachtung soll gemäß europäischer Produktinformation<sup>2</sup> bei allen geimpften Personen nach der Impfung erfolgen. Für den Fall einer schweren allergischen Unverträglichkeitsreaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs sollte immer eine angemessene medizinische Behandlung und Überwachung bereitstehen.

---

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150522/anx\\_150522\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150522/anx_150522_de.pdf)

## Literatur

- [1] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine. Pressemeldung vom 9.12.2020.  
<https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>, (zuletzt aufgerufen: 17.12.2020)
- [2] MHRA Public Assessment Report - Authorisation for Temporary Supply COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 (BNT162b2 RNA) concentrate for solution for injection (Stand 11.12.2020)  
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine> (zuletzt aufgerufen: 17.12.2020)
- [3] Inglut CT, Sorrin AJ, Kuruppu T, Vig S, Cicalo J, Ahmad H, Huang HC. Immunological and Toxicological Considerations for the Design of Liposomes. Nanomaterials (Basel). 2020;10:190.
- [4] Mohamed M, Abu Lila AS, Shimizu T, Alaaeldin E, Hussein A, Sarhan HA, Szebeni J, Ishida T. PEGylated liposomes: immunological responses. Sci Technol Adv Mater 2019;20:710-724.
- [5] Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2016;46:907-922.
- [6] Wylon K, Dölle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2016;12:67.
- [7] Kozma GT, Shimizu T, Ishida T, Szebeni J. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. Adv Drug Deliv Rev. 2020;154-155:163-175.